

©Borgis

*Anna Magdalena Traczyńska

Dysplazja szyjki macicy w ciąży

Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy

II Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr hab. med. Romuald Dębski, prof. nadzw. w CMKP

Słowa kluczowe

dysplazja szyjki macicy, cytologia, kolposkopia, biomarkery, poród

Keywords

cervical intraepithelial neoplasia, cytology, colposcopy, biomarkers, delivery

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Anna Magdalena Traczyńska
II Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP
Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki,
SPZOZ w Warszawie
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel. +48 (22) 569-02-74
annatracynska@poczta.onet.pl

Streszczenie

Szacuje się, że spośród rutynowo wykonywanych badań cytologicznych w ciąży tylko 5-8% uzyskuje wyniki nieprawidłowe. CIN nie występuje częściej u ciężarnych w stosunku do kobiet niebędących w ciąży. Celem kolposkopii w ciąży jest wykluczenie występowania mikroinwazji raka oraz możliwość prognozowania, kontroli i dalszego postępowania w sytuacji zaistnienia neoplazji śródnałonkowej. Uważa się za zasadne odroczenie kolposkopii do 6 tygodni po porodzie u ciężarnych ze zmianami LSIL. Kolposkopia jest zalecana u wszystkich ciężarnych ze zmianami HSIL. Biopsja jest zalecana tylko, gdy kolposkopowy obraz zmian uległ pogorszeniu lub wynik badania cytologicznego wskazuje na możliwość obecności raka inwazyjnego. Nie należy wykonywać u kobiet ciężarnych biopsji kanału szyjki macicy. Jedynym wskazaniem do wykonania konizacji diagnostyczno-terapeutycznej jest konieczność potwierdzenia lub wykluczenia mikroinwazji raka. Kolposkopowe różnicowanie przemiany doczesnowej z inwazyjnym nowotworem szyjki macicy wymaga znacznego doświadczenia i jest prawdziwym wyzwaniem dla kolposkopującego ginekologa.

Summary

Approximately 5-8% of cytology results in pregnancy are abnormal; invasive cancer is rare. The goal of colposcopy in pregnancy is to exclude the presence of invasive cancer and to provide support for conservative management of intraepithelial lesions. Colposcopy is preferred for pregnant, nonadolescent women intraepithelial lesion, but deferring the initial colposcopy until at least 6 weeks postpartum is acceptable. If no high grade disease is found, post partum follow up is recommended. There are no specific guidelines for pregnant women with ASC-H. Colposcopy is recommended for all pregnant women including adolescents with high-grade squamous intraepithelial lesion. Biopsy of lesions suspicious for CIN 2, 3 or cancer is preferred. Diagnostic excision is unacceptable unless invasion is suspected based on colposcopic finding, cytology or histology. The initial evaluation for pregnant women with atypical glandular cells (AGC) is identical to the nonpregnant women except that endocervical curettage and endometrial biopsy are unacceptable. Because of the physiologic alterations of the cervix during pregnancy, colposcopy can be challenging and should be performed by experienced colposcopists. Despite significant morbidity that can occur as a result of conization during pregnancy, pregnant women with suspected microinvasion should undergo cervical conization. Progression of early-stage cervical cancer in pregnancy is rare.

WSTĘP

Rak szyjki macicy jest jednym z nowotworów najczęściej współistniejących z ciążą. Ze względu na częste badania ginekologiczne u kobiet w ciąży możliwości rozpoznania raka szyjki macicy są w tym okresie trzykrotnie większe. Z drugiej strony w związku z prowadzeniem w niektórych krajach skutecznego badania przesiewowego w ostatnich latach zachorowalność na

inwazyjnego raka szyjki macicy obniżyła się i zmniejszyło się jego współwystępowanie z ciążą. Bezpiecznie można wykonywać kolposkopię i biopsję szyjki macicy zwłaszcza po upływie I trymestru.

DIAGNOSTYKA

Pierwszoplanowym badaniem profilaktycznym raka szyjki macicy jest badanie cytologiczne. Kolposkopia

ma służyć przede wszystkim do weryfikacji nieprawidłowych wyników badań cytologicznych i określenia miejsca na szyjce, z którego powinny być ewentualnie pobrane wycinki do badania histologicznego. Niekwestionowana jest rola kolposkopii w monitorowaniu ciąży powikłanej śród nabłonkową neoplazją i rakiem szyjki macicy. Obrazy kolposkopowe szyjki macicy u kobiet w ciąży różnią się nieco od obrazów obserwowanych u kobiet niebędących w ciąży. Przekształcenia doczesnowe w obrębie szyjki macicy klinicznie przypominają zmiany złośliwe typu *carcinoma* lub *sarcoma*. Mikroskopowe, kolposkopowe, cytologiczne i histologiczne podobieństwo do zmian złośliwych nakazuje lekarzowi klinicyście specjalne zwrócenie uwagi na te nieprawidłowości. W Polsce, podobnie jak na całym świecie, obowiązuje klasyfikacja wyników badań cytologicznych według Systemu Bethesda 2001. W klasyfikacji Bethesda 2001 za nieprawidłowe uznaje się następujące wyniki cytologiczne:

- ASC – atypowe komórki nabłonka płaskiego; ze względu na nasilenie zmian grupa ta została podzielona na dwie podgrupy: ASC-US (atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu) i ASC-H (atypowe komórki nabłonkowe, gdzie nie można wykluczyć obecności zmian HSIL),
- LSIL – małego stopnia zmiany w komórkach nabłonka płaskiego,
- HSIL – dużego stopnia zmiany w komórkach nabłonka płaskiego,
- AGC – atypowe zmiany w komórkach gruczołowych.

Wyniki cytologiczne mogą ponadto zawierać bezpośrednio wskazanie obecności komórek raka płaskonabłonkowego lub gruczołowego. Profilaktyka cytoonkologiczna niesie za sobą niedoskonałości wynikające z:

- wykrywania patologii na etapie zmian morfologicznych, a nie molekularnych,
- niskiej czułości i swoistości identyfikacji patologii nabłonka płaskiego, a w szczególności raka gruczołowego szyjki macicy,
- możliwości popełnienia błędów technicznych i diagnostycznych,
- niemożności prognozowania rozwoju patologii.

Rak szyjki macicy jest pierwszym nowotworem, dla którego udowodniono etiologię wirusową w prawie każdym przypadku. DNA HPV jest obecny w ponad 99% raków – także w ogniskach przerzutowych. Geny E6 i E7 HPV integrują się z genomem komórek nabłonka szyjki, powodując przekształcenia w komórki nowotworowe. Przerwała infekcja HPV, szczególnie typami 16 i 18, niesie ryzyko powstania zmian SIL (2).

Diagnostyka wirusologiczna stała się nowym narzędziem diagnostycznym w skriningu onkologicznym. Wykrywa patologię już na etapie molekularnym. Wyniki mają znaczenie prognostyczne. Przy dwóch i więcej wynikach negatywnych umożliwia znaczące wydłużenie czasu między poszczególnymi wizytami skriningowymi. Diagnostyka wirusologiczna charakteryzuje się

wysoką czułością identyfikacji wykrywania patologii szyjki macicy. Testy HPV wykazują niską swoistość badań szczególnie dla populacji kobiet do 30. roku życia. Wynika to z faktu, że zdecydowana większość kobiet aktywnych płciowo w wieku do 30. roku życia przechodzi zakażenia incydentalne, bez znaczenia dla rozwoju patologii szyjki macicy. W populacji kobiet między 21. a 29. rokiem życia nie zaleca się stosowania testów DNA HPV HR jako samodzielnego narzędzia badań przesiewowych. Podobnie też nie zaleca się w tej grupie wiekowej oparcia skringingu o test połączony, czyli cytologii wraz z testem DNA HPV HR. Zalecane jest wykorzystanie testów HPV DNA HR do diagnostyki kobiet z rozpoznaniem cytologicznym ASC-US. Pacjentka z rozpoznaniem ASC-US i dodatnim wynikiem testu powinna być skierowana na kolposkopię.

Dla populacji kobiet pomiędzy 30. a 65. rokiem życia rekomenduje się i zaleca oparcie skringingu o test połączony, czyli wymaz cytologiczny wraz z testem DNA HPV HR, wykonywane co 5 lat.

BIOMARKERY – NOWE METODY W DIAGNOSTYCE PATOLOGII SZYJKI MACICY

Immunodetekcja białek P16INK oraz MK-67 została wykorzystana do opracowania narzędzia diagnostycznego nazwanego CINtecPLUS, które jest stosowane w diagnostyce cytologicznej do identyfikacji komórek neoplastycznych. W prawidłowej tkance białko P16 odgrywa rolę inhibitora cyklinozależnej kinazy CDK i chroni przed fosforylacją białka *retinoblastoma*. W efekcie RB pozostaje w kompleksie z czynnikiem transkrypcyjnym E2F, a komórka nie wchodzi na linię podziałów poprzez zablokowanie jej na etapie G1. Niska ekspresja P16INK4A wykrywana w prawidłowych komórkach nabłonka paraepidermoidalnego zmienia się, gdy pojawia się zakażenie onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Wzrastającej obecności białek wirusowych E6/E7 towarzyszy wyraźny wzrost obecności w zakażonej tkance białka P16INK4A. Ekspresja P16 dotyczy komórek z cechami neoplazji. Nie stwierdzono obecności białka P16 w komórkach nabłonka płaskiego z cechami zakażenia HPV. Liczne badania wskazują na istnienie wyraźnej korelacji pomiędzy progresją zmian komórkowych wyczerpujących definicję śród nabłonkowej neoplazji a wzrastającą ekspresją P16INK4A (3). Aktualnie immunodetekcję P16 wykorzystuje się rutynowo w diagnostyce cytologicznej i histopatologicznej do wykrywania i rozpoznania śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy. Ekspresja tego białka wiąże się również z możliwością potwierdzenia niekorzystnie prognostycznych zmian warunkujących wzrost zaawansowania CIN na wczesnym etapie karcinogenezy.

Drugim prognostycznym białkiem wykrywanym metodami immunohistochemicznymi jest tzw. marker aktywności jądrowej MK-67 (Ki-67). Jest to białko aktywności jądrowej uwidaczniane w komórce tylko w fazie G1, S, G2 i M. Ekspresja Ki-67 wzrasta wraz z zaawansowaniem procesu karcinogenezy i jest wprost

proporcjonalna do progresji CIN w kierunku raka szyjki macicy.

Mianem dysplazji szyjki macicy określamy zaburzenie cytoarchitektoniki dotyczące tkanki nabłonkowej polegające na zmianie:

- wielkości komórek,
- kształtu komórek,
- wielkości jądra,
- stosunku objętości jądra do cytoplazmy na korzyść jądra.

Istniejące wciąż trudności w ścisłym zaszeregowaniu określonych zmian szyjki macicy do stanów przedrakowych i raka są powodem, dla którego dużą popularność zyskało pojęcie „śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy” oraz *carcinoma in situ* i uwzględnia ewolucyjność rozwoju śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy i raka, w przeciwieństwie do statystycznego podziału ostro odgraniczonych stopni dysplazji, raka *in situ* i raka.

Do roku 2012 śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy, zależnie od nasilenia procesów dysplastycznych, dzielono na trzy grupy:

- CIN 1 – Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1,
- CIN 2 – Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2,
- CIN 3 – Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3.

Bezpośrednimi prekursorami raka są CIN 2 i CIN 3 określane często w piśmiennictwie jako CIN 2+.

Zaawansowanie zmian nabłonkowych w ramach CIN jest wyrażone w stopniach w przedziale 1-3. Stopień 1 odpowiada dysplazji lekkiej, stopień 2 – dysplazji umiarkowanej, stopień 3 – dysplazji ciężkiej (*dysplasia maioris gradus*) i rakowi przedinwazyjnemu (*carcinoma in situ*).

Klasyfikacja śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy jest oparta na ocenie histologicznej. Rozpoznanie CIN jest możliwe wyłącznie na podstawie oceny materiału tkankowego przeprowadzonej przez histopatologa. Nieprawidłowe wyniki badań cytologicznych (ASCUS, LSIL, HSIL, ASC-H) nie mają bezpośrednich odpowiedników w rozpoznaniach histologicznych śródnabłonkowej neoplazji – CIN, zatem leczenie nie może być rozpoczęte na podstawie wyniku rozmazu cytologicznego.

Od 2012 roku wprowadzono nową klasyfikację anogenitalnych zmian płaskonabłonkowych (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology – ASCCP).

Wprowadzono kategorię NILM (ang. *negative for intraepithelial lesion or malignancy*) rozumianą jako zmiany naśladujące HSIL (niedojrzała metaplasja płaskonabłonkowa, zanik, zmiany naprawcze i regeneracyjne) oraz kategorię IN3, czyli HSIL, rzeczywistą patologię. Klasyfikacja ta oparta jest w dużej mierze o opisane powyżej biomarkery (P16 – białko supresorowe ulegające nadekspresji w przetrwałym zakażeniu HPV HR).

- Podział ten ma swoje odniesienie w postępowaniu:
- P16 negatywny (mRNA HPV HR negatywny)
 - LSIL lub NILM: obserwujemy zmianę,
 - P16 pozytywny (mRNA HPV HR pozytywny)
 - HSIL: leczymy zmianę (College of American Pathologists, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, 2012).

WERYFIKACJA NIEPRAWIDŁOWEGO WYNIKU BADANIA CYTOLOGICZNEGO U KOBIET CIĘŻARNYCH

Nieprawidłowe wyniki badania cytologicznego u kobiet ciężarnych występują z taką samą częstotliwością jak w populacji nieciężarnych. Postępowanie w przypadku uzyskania nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego jest podobne jak w przypadku kobiet niebędących w ciąży. Weryfikacja każdego nieprawidłowego wymazu cytologicznego u ciężarnej powinna być prowadzona w ośrodkach, które posiadają dostęp do badań HR HPV oraz personel o dużym doświadczeniu w wykonywaniu badań kolposkopowych w ciąży.

Obrazy kolposkopowe szyjki macicy kobiet w ciąży uwarunkowane są zmianami fizjologicznymi, takimi jak: przerost, obrzęk i zwiększenie grubości pokrywającego szyjkę nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Rozszerzenie łożyska naczyniowego i zwolnienie przepływu krwi w jego obrębie powoduje, że podnabłonkowe naczynia krwionośne uwidaczniają się w ciąży wyraźniej i układają się w siatkę krzyżujących się ze sobą włóścików albo rozgałęziają się na kształt drzewa. Wśród czynników wywołujących przemianę doczesnową szyjki macicy wymienia się:

- przetrwałe ciało żółte,
- beta hCG, progesteron, prolaktynę,
- obecność ognisk endometriozy szyjkowej.

Kolposkopowe cechy przemiany doczesnowej szyjki macicy występują najczęściej w pierwszym tryestrze ciąży. Makroskopowo stwierdza się:

- nierówną, brodawkowatą lub polipowatą przerażającą powierzchnię ektopii gruczołowej,
- ciemnoczerwoną barwę ektopii gruczołowej, spowodowaną przekrwieniem zastoinowym podścieliska,
- poszerzone rozgałęziające się reaktywne naczynia,
- szerokie otwarcie ujścia zewnętrznego.

Zmiany doczesnowe mogą w ciągu kilku tygodni istotnie zmienić obraz tarczy szyjki macicy. Progresji towarzyszy nasilona proliferacja ognisk przemiany doczesnowej, co przy zachowanej pokrywie nabłonkowej i wydolnej sieci naczyniowej daje wzrost rozmiarów polipów doczesnowych, guzków doczesnowych, jak też postaci naciekowych przemiany doczesnowej. Niewydolność naczyń ektopii doczesnowej lub ich ucisk prowadzić może do martwicy z ubytkami pokrywy nabłonkowej i infekcyjnymi stanami zapalnymi. W trakcie badań ginekologicznych w zaawansowanej ciąży powstawać mogą mechaniczne uszkodzenia pokrywy nabłonkowej tarczy części pochwowej szyjki macicy. Kolposkopowo uwidacznia się wówczas nadżerki prawdziwe o płomiącej powierzchni (4).

Wskazaniami do nieinwazyjnej, kolposkopowej oceny tarczy szyjki macicy u ciężarnej są:

- nieprawidłowe lub niejednoznaczne wyniki cytologiczne,
- widoczne makroskopowo przed ciążą lub pojawiające się w jej trakcie zmiany szyjkowe (erytroplakia, leukoplakia, brodawczakowaty lub polipowaty wzrost egzofityczny),

- stwierdzenie metodami molekularnymi obecności onkogennych typów wirusa HPV,
- zgłaszane przez ciężarną plamienia kontaktowe i niewyjaśnione plamienia z dróg rodnych.

Postępowanie u kobiet w ciąży, u których rozpoznano CIN 1, polega na monitorowaniu kolposkopowo-cytologicznym. W przypadku rozpoznania CIN 2 na podstawie badania histologicznego wycinków pobranych w kolposkopii ciężarne powinny mieć wykonane badanie kolposkopowo-cytologiczne co 12-16 tygodni. W przypadku CIN 3 (CIN 2+) wskazane jest powtórzenie kolposkopii co 6-8 tygodni. Ponowna biopsja jest zalecana tylko, gdy kolposkopowy obraz zmian uległ pogorszeniu lub wynik badania cytologicznego wskazuje na możliwość obecności raka inwazyjnego. Nie należy wykonywać u kobiet ciężarnych biopsji kanału szyjki macicy. Jedynym wskazaniem do wykonania konizacji diagnostyczno-terapeutycznej jest konieczność potwierdzenia lub wykluczenia mikroinwazji raka. W przypadku stwierdzanego w kolposkopii podejrzenia nowotworu inwazyjnego konizacja diagnostyczna jest wskazana między 13. a 14. tygodniem ciąży. Zabieg

jest wykonywany w celu podjęcia decyzji o wyborze najbardziej optymalnego czasu rozwiązania lub ustalenia wskazań do porodu operacyjnego. Wykonanie konizacji chirurgicznej, elektrokonizacji bądź wycięcie zmiany metodą Leep-Loop obarczone jest dużym ryzykiem powikłań dla matki i płodu.

W ciąży nie leczy się zmian CIN. Właściwe leczenie odacza się do okresu poporodowego, zwłaszcza że w 25% przypadków zmiany ulegają samoistnej regresji. Po porodzie nie wcześniej niż po 6 tygodniach należy ponownie przeprowadzić procedurę diagnostyczną szyjki macicy i jej kanału. Część zmian CIN obserwowanych w ciąży może ulec regresji po jej zakończeniu, prawdopodobnie w wyniku poprawy funkcji układu immunologicznego oraz samoistnego porodu i nie stwierdza się ich obecności w badaniach przeprowadzonych po porodzie.

Cięcie cesarskie jest zalecane jedynie w przypadku podejrzenia raka inwazyjnego w chwili uzyskania dojrzałości płodu z następnym leczeniem standardowym. W pozostałych przypadkach rekomenduje się poród siłami natury.

PIŚMIENNICTWO

1. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ et al.: For the 006 ASCCP sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Oct; 197(4): 340-345.
2. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J et al.: Persistent human papilloma-virus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286(24): 3106-3114.
3. Creasman WT, Soper JT, Clarke-Pearson D: Radical hysterectomy as a therapy for early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1986 Nov; 155(5): 964-969.
4. Florczak K: Zmiany ciążyowe i przemiana doczesnowa szyjki macicy. *KOLPOSKOPIA. Digital Medicine in the Future* 2009.

otrzymano/received: 03.06.2016
zaakceptowano/accepted: 24.06.2016